

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-126148

(43)Date of publication of application : 16.05.1995

(51)Int.Cl.

A61K 7/48  
 A61K 7/00  
 A61K 31/185  
 A61K 31/365  
 C07C309/14  
 C07C317/28  
 C07C381/04  
 C07D307/33  
 //(A61K 31/365  
 A61K 31:185 )

(21)Application number : 05-300756

(71)Applicant : SOGO YATSUKOU KK

(22)Date of filing : 08.11.1993

(72)Inventor : KATSUMATA MANABU  
 KIUCHI KEIKO  
 UCHIKUGA SABURO

## (54) COSMETIC

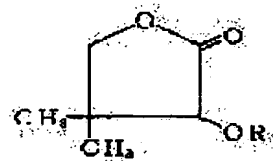
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a cosmetic having proliferating actions on fibroblasts, beautifying and whitening actions and humectant actions together and high safety.

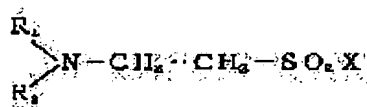
CONSTITUTION: This cosmetic contains 0.1-20wt.%, preferably 3-10wt.% pantolactone expressed by formula I (R is H, a saturated or an unsaturated straight-chain or branched 1-22C alkyl or acyl). The compound is capable

of activating fibroblasts, thereby promoting the production of intercellular substances such as collagen or hyaluronic acid, keeping the skin in a tense state, preventing dermal stains or ephelides from occurring, further promoting the skin metabolism by cell activation and preventing pigments from excessively storing in the skin by promoting the secretion of melanin, manifesting the beautifying and whitening effects together with inhibiting actions on the tyrosinase activity and keeping the youthful, white and moist skin by humectant actions.

Furthermore, a taurine analog, expressed by formula II [R1 and R2 are each R or amidino; X is M, SM or OM; M is H or alkaline (earth) metal] and having antioxidant actions is used in combination to remarkably enhance the proliferating actions on cells.



I



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.08.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3403780

[Date of registration] 28.02.2003

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-126148

(43) 公開日 平成7年(1995)5月16日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
7/00	D			
	C			
	X			

C 0 7 D 307/ 32

Q

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-300756

(22) 出願日 平成5年(1993)11月8日

(71) 出願人 591222566

相互薬工株式会社

東京都千代田区大手町2丁目6番2号

(72) 発明者 勝俣 学

神奈川県大和市南林間6-1-3

(72) 発明者 木内 圭子

神奈川県横浜市港北区篠原北2-9-23

(72) 発明者 内空閑 三郎

神奈川県横浜市緑区東本郷町5-38-7

(74) 代理人 弁理士 戸田 親男

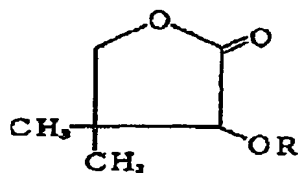
(54) 【発明の名称】 化粧品

(57) 【要約】 (修正有)

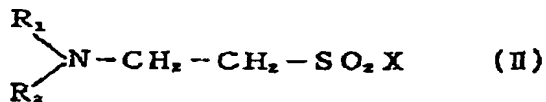
【構成】 一般式 (I) を有するパントラクトン及び／又はその誘導体、及び必要に応じて一般式 (II) を有するタウリン及び／又はその類縁体を有効成分として含有する化粧品。

SM, OM ; を表わし、Mは水素、アルカリ金属、アルカリ土類金属を表わす。]

【効果】 線維芽細胞増殖作用、美白作用、保湿作用を併せ持ち、且つ安全性の高い化粧品が提供される。



(I)



(II)

〔式中、Rは水素、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アシル基等を；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>22</sub>アシル基、アミノ基等を；XはM、

1

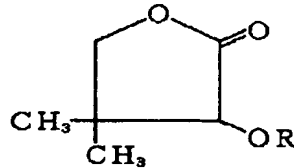
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で示される一般式(I)を有するパントラクトン及び/又はその誘導体を有効成分とし\*

\*で含有することを特徴とする化粧料。

【化1】



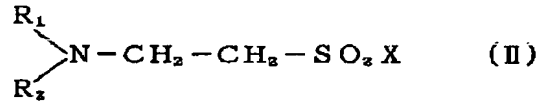
(I)

(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基あるいはアシル基を表わす。)

【請求項2】 一般式(I)で示されるパントラクトン及び/又はその誘導体のうち少なくとも1種類の有効成分と、下記化2で示される一般式(II)を有するタウ※

※リン類縁体のうち少なくとも1種類の有効成分とを含有することを特徴とする化粧料。

【化2】



(II)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は同一もしくは異なってもよく、水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基、アシル基あるいはアミジノ基を表わし、XはM、SMあるいはOMを表わし、Mは水素又はアルカリ金属、あるいはアルカリ土類金属を表わす。)

【請求項3】 化粧料が、線維芽細胞増殖作用、美白作用及び/又は保湿作用を有するものであることを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、安全でしかも皮膚を良好に保持する化粧料に関するものであり、更に詳細には、線維芽細胞増殖作用、美白作用及び保湿作用を併せ持ち、且つ安全性の高いすぐれた化粧料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年α-ヒドロキシ酸が化粧料として注目を集めている。しかしながら、α-ヒドロキシ酸である1-乳酸は線維芽細胞を賦活してコラーゲンの産生を促進する効果を持っていない。一方同じα-ヒドロキシ酸でありながら、ラクトン型である1-アスコルビン酸は線維芽細胞を賦活してコラーゲンを産生促進する効果を有している。

【0003】しかしながら、線維芽細胞増殖作用、美白作用、保湿作用を有し、且つ安全性の高いすぐれた化粧料については、その開発がまたれているものの、充分にすぐれた製品は未だ得られていないのが現状である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような

化粧品業界の技術の現状に鑑み、上記した業界待望のすぐれた化粧品を新たに開発する目的でなされたものである。

30 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記した目的を達成するためになされたものである。

【0006】上記目的達成のために各方面からの検討を行い、α-ヒドロキシ酸とα-ヒドロキシ酸のラクトン型では細胞に対する作用が異なる点に注目して、α-ヒドロキシ酸のラクトン型物質を探索した結果、パントラクトン及びその誘導体に顕著な細胞賦活作用があり、しかも化粧料として重要なチロシナーゼ活性阻害即ち美白効果と保湿効果を具備することを発見した。

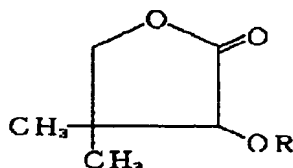
40 【0007】したがって、パントラクトン及びその誘導体が線維芽細胞を賦活することによってコラーゲン、ヒアルロン酸等の細胞間物質の産生を促し、皮膚をハリのある状態に保ち、シミ、シワを防止することが出来る。

【0008】細胞賦活により皮膚の代謝を促進し、メラニンの排泄を促進することによって色素が過剰に皮膚に貯留することを防止し、チロシナーゼ活性阻害作用と相まって美白効果を発揮し、保湿作用によって若々しい、色白な、しっとりした肌を保つことが出来る。このようにパントラクトン及びその誘導体は化粧品原料としての機能を兼ね備えている。

50

【0009】上記新知見に基づき、更に、色々な $\alpha$ -ヒドロキシ酸のラクトン型物質を探索した結果、予期せざることに、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸のヒドロキシ基をアシル化したラクトン誘導体にも細胞賦活作用のあること、ラクトン骨格及びラクトン構造自体が重要であるということ、又、抗酸化作用を有するタウリン類縁体などの併用により細胞増殖作用に著しい相乗効果をもたらすという知見を得、本発明を完成するに至った。以下、本発明を詳述する。

【0010】本発明において使用する有効成分は、下記 10  
化3で示される一般式(I)を有するパントラクトン及\*



(I)

(式中、Rは水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～

22のアルキル基あるいはアシル基を表わす。)

【0012】本発明においては、その有効成分として、 20  
上記一般式(I)から明らかなように遊離のパントラク  
トンのほか、アルキル及び/又はアシル誘導体も使用す  
ることができる。これらアルキル誘導体、アシル誘導体  
は常法にしたがって製造すればよい。

【0013】例えば、アルキル誘導体としては、メチル  
-D(L)-パントラクトン、メチル-DL-パントラ  
クトン、エチル-D(L)-パントラクトン、エチル  
-DL-パントラクトンその他が例示される。また、パ  
ントラクトンのアシル誘導体は、トリメチルアミン、トリ  
ブチルアミン等の三級アミンの存在下、非水溶媒でパ  
ントラクトンとアシルハライドとを反応させれば得られ  
る。この方法で各種のパントラクトン誘導体を合成し  
た。次に代表的な化合物を例示する。

- 【0014】1) ラウロイル-D-パントラクトン  
2) ラウロイル-DL-パントラクトン  
3) ラウロイル-L-パントラクトン  
4) ミリストイル-D-パントラクトン  
5) ミリストイル-DL-パントラクトン  
6) ミリストイル-L-パントラクトン  
7) リノレイル-D-パントラクトン  
8) リノレイル-DL-パントラクトン  
9) リノレイル-L-パントラクトン  
10) アセチル-D-パントラクトン  
11) アセチル-DL-パントラクトン  
12) アセチル-L-パントラクトン

\*及び/又はその誘導体である。該物質は、ビタミンとして  
広く知られているパントテン酸の構成成分であるパント  
イン酸のラクトン型である。したがって、安全性に格別  
の問題はなく、例えば、ラットに於ける急性毒性試験は  
経口投与では2,000mg/kg以上、AMES試  
験、皮膚一次刺激試験、眼粘膜刺激試験を行なった結  
果、全て陰性であった。又、パントラクトンはパントテ  
ン酸合成用の合成素材であり、現在工業的に製造されて  
おり容易に、安価に入手することが出来る。

【0011】

【化3】

- 13) ペンタデカノイル-D-パントラクトン  
14) ペンタデカノイル-DL-パントラクトン  
15) ペンタデカノイル-L-パントラクトン  
16) パルミトイル-D-パントラクトン  
17) パルミトイル-DL-パントラクトン  
18) パルミトイル-L-パントラクトン  
19) パルミチル-D-パントラクトン

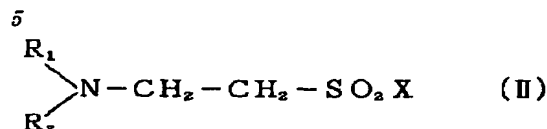
【0015】本発明に関わる化粧料を調製するには、化  
粧品や外用剤調製の常法に従い、本発明化合物を有効成  
分として常用される化粧品や外用剤基剤を用いて軟膏、  
クリーム、液剤、乳液、その他の剤型に製剤すればよ  
い。

【0016】本発明において使用する有効成分化合物  
は、一般式(I)で示されるパントラクトン及び/又は  
そのアルキルないしアシル誘導体であるが、パントラ  
クトン及びその誘導体は光学異性体を有し、即ちD-体、  
L-体、DL-体があり、市場よりいずれも容易に入手  
出来る。これら異性体はいずれも化粧料としての特性を  
具備しているため、特定の光学異性体に限定するもの  
ではない。

40 【0017】本発明に係る化粧料は、上記したようにパ  
ントラクトン(誘導体)を有効成分として含有せしめる  
ほか、更に下記化4で示される一般式(II)を有する  
タウリン及び/又はその類縁体を併用してもよい。

【0018】

【化4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同一もしくは異なってもよく、水素又は飽和、不飽和の直鎖若しくは分岐の炭素数1～22のアルキル基、アシル基あるいはアミジノ基を表わし、 $X$ は $M$ 、 $SM$ あるいは $OM$ を表わし、 $M$ は水素又はアルカリ金属、あるいはアルカリ土類金属を表わす。)

【0019】タウリン(類縁体)は、既知化合物であり、その工業的製法も確立しており、容易に入手できるものである。その例としては、タウリンのほか、ヒポタウリン、チオタウリン等が挙げられる。

【0020】タウリン(類縁体)を併用してなる本発明に係る化粧料は、パントラクトン(誘導体)を用いてなる化粧料の場合と同様に、常法にしたがって軟膏、クリーム、液剤、乳液、その他の剤型に製剤すればよい。

【0021】本発明は、一般式(I)及び必要あれば更に(I')で示される化合物を有効成分として含有する化粧料を広く包含するものであって、用いる基剤などによって何ら制限されるものではない。

【0022】本発明に係る化粧料を調製するに当り、有効成分の配合量については、特に制限はないが、通常の場合パントラクトン及びその誘導体は0.1～20%配合するのがよい。好ましくは3～10%である。又特に線維芽細胞に対する強力な効果が求められる場合はタウリン類縁体を0.1～20%、好ましくは1～10%組み合わせる配合するのが良い。使用法については、通常

の化粧料と異なるものでなく通常の場合、目的の場所に

【0023】次に、本発明に係わる有効成分化合物の作用効果について、試験例により詳述する。

【0024】

【試験例1：パントラクトン(PL)の線維芽細胞増殖作用】ヒト線維芽細胞のDulbecco's培地(10%FBS含有)で5日間培養後、同培地を1.5ml入れた9.6cm<sup>2</sup>のプラスチックプレートに1.7×10<sup>4</sup>個接種し、37℃、5%炭酸ガス条件下で培養する。6日後培地を交換し、D-パントラクトン(D-PL)、DL-パントラクトン(DL-PL)、パルミトイル-DL-パントラクトン(Pal-DL-PL)をそれぞれ各種濃度で含有するMEM培地を0.1ml添加し、37℃、5%炭酸ガス条件下で3日間培養する。

【0025】細胞増殖賦活効果の測定は、培養後の細胞の増殖した個数を測定することにより行なう。1被検物質、1濃度につき、3穴を使用した。コントロールとして被検物質の代わりに培地を添加したものを同様の条件で培養し結果をコントロールに対する増殖率で表わした。結果を下記表1に示す。

【0026】

【表1】

表1. パントラクトンの線維芽細胞増殖作用

被検物質	濃度(%/プレート)	増殖率(%)
コントロール	—	100
D-PL	0.001	149
	0.005	156
DL-PL	0.001	130
	0.005	134
Pal-DL-PL	0.001	151
	0.005	160

増殖率(%)：コントロールを100とした場合の増殖率で表わした。

7

8

【0027】上記結果から明らかなように、パントラクトン及びパントラクトン誘導体に線維芽細胞増殖促進作用が確認された。

【0028】

【試験例2：パントラクトンによるヒポタウリン、チオタウリンの線維芽細胞増殖促進作用相乗効果】ヒト線維芽細胞をDulbecco's培養液(10%FBS含有)にて5日間培養した線維芽細胞にヒポタウリン(H\*

\*Y)、チオタウリン(TH)、D-パントラクトン(D-PL)、DL-パントラクトン(DL-PL)をそれぞれ単独あるいは組み合わせて接種し、更に4日間培養後、細胞数を計測し、コントロールと比較して増殖率を求めた。結果を下記表2に示す。

【0029】

【表2】

表2. パントラクトンによるヒポタウリン、チオタウリンの線維芽細胞増殖促進作用相乗効果

被検物質(%)	細胞数(×10 <sup>5</sup> 個)		
	コントロール	D-PL(0.001%)	DL-PL(0.001%)
コントロール	1.66(100)*	1.96(118)	2.09(126)
HY 0.001	1.83(111)	2.89(175)	3.67(222)
0.005	2.24(135)	2.67(161)	3.07(185)
TH 0.001	2.20(133)	2.87(173)	4.93(298)
0.005	2.22(134)	3.24(196)	4.56(276)

\*：増殖率(%)：コントロールを100とした場合の増殖率で表わした。

【0030】上記結果から明らかなように、ヒポタウリン、チオタウリン各単独より、D-あるいは、DL-パントラクトンを添加した場合の方がそれぞれを合算したより更に高い増殖率を示し、相乗効果が見られた。チオタウリンでは、DL-パントラクトンの効果が顕著に観

察された。

【0031】

【試験例3：パントラクトン及びその誘導体のB16メラノーマ細胞に於けるメラニン生成抑制試験】B16メラノーマ細胞を用い、先ず2×10<sup>4</sup>個の細胞を10%(v/v)牛胎児血清を含むDulbecco's培地1.5mlを入れた直径25mmのシャーレに、はん種

し、5%(v/v)炭酸ガスに調整した炭酸ガスインキュベーターで37℃で3日間培養した。次いでこのシャーレに培地に溶解した試料0.1mlを添加した。同条件でさらに7日間培養した後、トリプシン処理により細胞を回収し、その白色化度を肉眼で評価し、メラニン生成抑制の指標とした。

【0032】この測定法で、パントラクトン及びその誘導体について種々の濃度でメラニン生成抑制を測定した。又、陽性対照としてはコウジ酸を用いた。結果を下記表3に示す。

【0033】

【表3】

表3. パントラクトン及びその誘導体のメラニン生成抑制効果

試料	濃度(%/プレート)	白色化度
DL-パントラクトン	0.005	++
	0.001	+
パルミトイル-DL- パントラクトン	0.005	+++
	0.001	++
コウジ酸	0.005	+
	0.001	+

判定基準：白色化度 大 +++  
 中 ++  
 やや白色化 +  
 白色化せず -

【0034】上記結果から明らかなように、パントラクトン及びその誘導体は、強力な白色化作用を持っており、その作用の強さは、陽性対照として用いたコウジ酸に比較しても強力であった。

【0035】

【試験例4：パントラクトンの保湿作用】秤量ビンにDL-パントラクトン(DL-PL)、ラウロイル-DL-パントラクトン(Lau-DL-PL)をそれぞれ

1.2gずつ精秤する。これをP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>下、減圧4時間乾\*

20\*燥を行い、精秤する。この値を乾燥重量とする。これを20℃、湿度70%のデシケーター中に放置し経時的に吸水率を測定する。吸水が平衡に達したら、20℃、湿度40%のデシケーター中に移し、保湿率を経時的に測定する。対照としてソルビトールを使用した。結果を下記表4に示す。

【0036】

【表4】

表4. パントラクトンの吸・保湿作用

経過日数	吸湿テスト(70%)				保湿テスト(40%)				
	2	4	6	7	8	10	12	14	16
DL-PL	8.1	9.7	9.9	9.9	3.4	2.4	2.3	2.2	2.2
Lau-DL-PL	7.6	9.2	9.4	9.4	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ソルビトール	8.7	8.7	8.7	8.7	1.0	0.9	0.7	0.5	0.2

単位：吸保湿率(%)

【0037】上記結果から明らかなように、DL-パントラクトン、ラウロイル-DL-パントラクトンは、吸湿テストにおいて10%近い吸湿作用があり、保湿テストでは、2~3%の水分が保湿されており、ソルビトールの保湿作用の10倍以上の効果が認められた。

【0038】以下、本発明の実施例について述べる。

【0039】

【実施例1】エーテル130mlにD-パントラクトン13.0g、トリエチルアミン12.1gを溶解した

後、氷冷し、エーテル33mlに溶解したパルミトイルクロライド33gを0℃で滴下した。滴下終了後、室温で一晩放置し、結晶をろ過した。ろ液を濃縮乾固後エーテルで洗浄し、エタノールより2度再結した。白色結晶32.6gを得た。(収率85%) このものは、下記表5に示す赤外線吸収スペクトル、元素分析によりパルミトイル-D-パントラクトンであることが確認された。

50 【0040】



【表5】

## 表5：物性値

## (1) 赤外線吸収スペクトル

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1} : 1740 \text{ (エステル } \text{C}=\text{O})$$

$$1790 \text{ (ラクトン } \text{C}=\text{O})$$

## (2) 元素分析値

計算値 (%)

C : H : O = 71.70 : 10.94 : 17.36

実測値 (%)

C : H : O = 71.6 : 11.2 : 17.2

【0041】

【実施例2】 エーテル130mlにDL-パントラクトン13.0g, トリエチルアミン12.1gを溶解した後、氷冷下、エーテル33mlに溶解したアセチルクロライド9.4gを0℃以下で滴下した。滴下終了後、室温で一夜放置し、結晶をろ過した。ろ液を濃縮乾固し、エーテルで洗浄しエタノールより2度再結した。白色結晶6.9gを得た。(収率40%) このものは、実施例1と同様の方法により、アセチル-DL-パントラクトンであることが確認された。

【0042】

【実施例3】 エーテル130mlにL-パントラクトン\*

1 エタノール	5.0
2 植物油	0.1
3 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5
4 パルミトイル-DL-パントラクトン	10.0
5 プロピレングリコール	5.0
6 パンテテイン-S-スルホン酸カルシウム	2.0
7 防腐剤, 香料	適量
8 精製水	全量100.0ml

【0045】 1~4を溶かし、これを5~8の溶液に加えて溶かし、水性溶液タイプの化粧料とする。

※【0046】

※【処方例2】

1 ワセリン	2.5
2 流動パラフィン	10.0
3 セトステアリルアルコール	12.0
4 ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	7.0
5 ソルビタンモノステアレート	1.0
6 パルミトイル-D-パントラクトン	2.0
7 プロピレングリコール	5.0
8 アルブチン	1.0
9 防腐剤, 香料	適量
10 精製水	全量100.0

【0047】 1~6の油層、7~10の水層をそれぞれ75℃に加温し、混合乳化する。これを30℃まで冷却してクリームタイプの化粧料とする。

【0048】

【処方例3】

1 ミクロクリスタリンワックス	1.0
2 ミツロウ	2.0
3 ラノリン	2.0

13	14
4 流動パラフィン	28.0
5 ソルビタンセスキオレエート	4.0
6 ツイーン80	1.0
7 ステアリン酸アルミニウム	0.2
8 ミリスチル-DL-パントラクトン	5.0
9 ヒポタウリン	3.0
10 ヒアルロン酸ナトリウム	1.0
11 酢酸-d1-トコフェロール	2.0
12 アスコルビン酸リン酸マグネシウム塩	2.0
13 クロタミトン	10.0
14 防腐剤, 香料	適量
15 精製水	全量100.0

【0049】1~8及び11の油層、9~10、12~15の水層をそれぞれ70℃に加温し、混合乳化する。  
これを30℃まで冷却して、乳液タイプの化粧料とす \*

\*る。

【0050】

【処方例4】

1 ミツロウ	9.5
2 スクワレン	10.0
3 イソオクタン酸セチル	10.0
4 流動パラフィン	5.0
5 精製ラノリン	3.0
6 1,3-ブチレングリコール	5.0
7 モノステアリン酸グリセリン	3.0
8 ポリオキシエチレンベヘニルエーテル (5, E, O)	3.0
9 ビタミンE酢酸エステル	0.5
10 DL-パントラクトン	5.0
11 チオタウリン	3.0
12 プロピレングリコール	2.0
13 プラセンタエキス	1.0
14 アルブチン	1.0
15 精製水	全量100.0

【0051】1~10の油層、11~15の水層をそれぞれ75℃に加温し、混合乳化する。これを30℃まで冷却してクリーム状化粧料とする。

【0052】

【発明の効果】線維芽細胞増殖作用、美白作用、保湿作用を併有し、且つ安全性の高い化粧料が製造される。したがって本発明に係る化粧料を使用すれば、色白な、しっとりした肌を保持することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/185	ADA	9454-4C		
31/365	ADS	9454-4C		
C 0 7 C 309/14		7419-4H		
317/28		7419-4H		
381/04		7106-4H		
C 0 7 D 307/33				
/(A 6 1 K 31/365				
31:185)				